Aus der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Schwabing
(Direktor: Professor Dr. Poehlmann

Über Veränderungen des Blutkalkspiegels nach Belastung mit Calciumthiosulfat.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Jörg Brügel
aus Stuttgart

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Schwabing
(Direktor: Professor Dr. Poehlmann

Über Veränderungen des Blutkalkspiegels nach Belastung mit Calciumthiosulfat.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Jörg Brügel
aus Stuttgart

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent: Prof. Dr. Mayr

Tag der mündlichen Prüfung:
4. 9. 40

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Schon seit langer Zeit ist die entgiftende Wirkung von Sulfiden bei der Blausäurevergiftung bekannt. Cyanwasserstoff, ebenso wie die Nitrile, d. i. die homologen Alkoholcyanüre, wie z. B. Malonnitril, werden durch aktivierten Schwefel leicht in die wenig giftigen Rhodanverbindungen überführt (Meyer-Gottlieb).

Im Tierversuch ist es möglich, durch Vorbehandlung mit Natriumthiosulfat oder — bei schon eingetretener Vergiftung durch intravenöse Injektion — an sich tödliche Dosen von Blausäure zu entgiften.

Von dieser entgiftenden Wirkung des Natriumthiosulfates wurde vor allem von dermatologischer Seite häufig Gebrauch gemacht. Ganz besondere Beachtung erfuhr das Natriumthiosulfat bei der Behandlung der Salvarsanschäden, seitdem P. Ravaut auf die günstige Wirkung bei Salvarsanvergiftung hingewiesen hatte. Im deutschen Schrifttum findet sich die erste ausführliche Veröffentlichung bei Hoffmann und Schreus aus dem Jahre 1923. Seit jener Zeit hat sich darüber ein großes Schrifttum angesammelt. Über sehr gute Erfolge konnten Fuhs und Dallmann berichten, ebenso Deussing. Bei Wismutdermatitis sah Lachlan Günstiges nach intravenöser Injektion von Natriumthiosulfat. Weitere Berichte stammen von E. Hoffmann, A. Kristjansen, Dietel, Ullmann und anderen. Es kann somit kein Zweifel darüber bestehen, daß man hier ein rasch, gut und sicher wirkendes Entgiftungsmittel zur Verfügung hat.

Wenn nun auch die Frage, ob das Natriumthiosulfat seinen Angriffspunkt an den Zersetzungsprodukten des Salvarsans oder im Gewebe findet, noch nicht endgültig entschieden ist, so spricht doch manches dafür, daß es sich um eine direkte Einwirkung auf das schädigende Agens handelt, vor allem, da sich ja das Präparat gegen die verschiedensten Metallgifte als wirksam erwiesen hat (Kerl). Doch haben neuerdings einzelne Autoren weniger auf die chemisch entgiftende Wirkung gegenüber abgespaltenem Arsen hingewiesen, als auf einen primären Angriff an dem funktionellen Zustand des autonomen Nervensystems (Müller und Delbanco).

Was die Erfolge bei Metallvergiftungen betrifft, so haben wir die Ergebnisse Lachlans bei Wismutdermatitis schon erwähnt. Über Erfolge bei Hg-Vergiftungen berichten Mc. Bride und Dennie, Semon, sowie Kuhn und Reese u. a. Doch sind diese Erfolge nicht unwidersprochen geblieben (A. G. Joung und F. H. Taylor). Auch bei drohender oder schon eingetretener Jodvergiftung soll Natriumthiosulfat günstig wirken (Rose, Myers und Fergusson). Auch bei Thalliumvergiftung, bei Antimondermatitis und bei CN-Vergiftung wird es erwähnt. Außerdem findet das $Na_2S_2O_3$ — nachdem es schon 1904 von Sabbatini versucht worden war — in neuerer Zeit bei der Bleivergiftung zunehmend therapeutische Verwendung. Werner beschreibt eine erfolgreiche Behandlung bei chronischer Arsenintoxikation.

Auf ganz anderen Überlegungen beruht die therapeutische Anwendung des Kalziums bei der Salvarsanvergiftung. Über günstige Wirkungen bei peroraler Aufnahme berichtet Sachs, bei Injektion Salomon. Kennedy löste zum Zwecke besserer Verträglichkeit das Salvarsan in $CaCl_2$ auf und sah dabei gute Resultate.

Eingeführt in unser therapeutisches Rüstzeug überhaupt wurde dieses Mittel wohl von Wright, und zwar schon im Jahre 1896; doch obwohl dieses Mittel schon so lange eine so ausgedehnte Verwendung findet, ist bis heute noch keine endgültige Klärung über die Art der Wirkung zustande gekommen. Es liegt hier eine fast unübersehbare Menge von Veröffentlichungen vor mit teilweise einander stark entgegengesetzten Ergebnissen. Die experimentelle Überempfindlichkeit des Meerschweinchens gegen NeoS. nach Frey konnte Ju-wu Mu mit Kalziumzufuhr nicht verändern, doch gelang es Schnabl, sowohl den Blutdrucksturz als auch den Schocktod beim protrahierten anaphylaktischen Schock des Hundes mit Kalzium zu verhindern. Kallós und Kallós-Deffner konnten bei ihren tierexperimentellen Untersuchungen das Auftreten alergischer Erscheinungen beim Berühren mit dem entsprechenden Antigen durch Kalziumglukonat zum Ausbleiben zwingen. Chiari und Januschke stellten im Anschluß an ihre Untersuchungen über Senföleinwirkungen auf die Hornhaut vor allem die sogenannte „gefäßabdichtende" Wirkung des Kalziums in den Vordergrund. Rosenow konnte diese Wirkung in andersartigen Versuchen durchaus bestätigen, doch geben Heubner und Eona zu bedenken, daß bei Rosenows Nachprüfung jener Versuche die blutdrucksenkende Wirkung nicht berücksich-

tigt sei. Auch Hamburger sowie Schück machen diese gefäßdichtende Wirkung für die Kalziumwirkung verantwortlich.

Starkenstein und Rumpf hatten gefunden, daß intravenöse Zufuhr von Kalzium die Harnsäureausscheidung im Harn herabsetzt. Chrometzka und Voigt konnten diese Befunde in eigenen Untersuchungen bestätigen; sie erklären die Verminderung der Harnsäureausscheidung durch eine Hemmung der Purinbasenbildung und sprechen von einer „stoffwechseldämpfenden" Wirkung des intravenös zugeführten Kalziums.

Die von Schittenhelm und Weichand vorgetragene Ansicht, daß es sich bei der Kalziumeinwirkung um unspezifisch immunisierende Vorgänge handle, erfuhr in letzter Zeit durch die experimentellen Untersuchungen von G. Wallbach eine erneute Stützung.

Wenn nun auch über die Art der Einwirkung des Kalziums noch Unklarheiten bestehen, so wird seine therapeutische Wirksamkeit zwar ja vielleicht manchmal überschätzt, doch wohl von niemandem mehr ernstlich bezweifelt.

Zur therapeutischen Verwendung gelangt das Kalzium dabei in Form seiner Salze, von welchen ich außer dem $CaCl_2$, dem Kalziumglukonat, dem Kalziumlactat, dem Kalzium-Sandoz (= -glukonat-lactobionat), das Kalziumlävulinat (Gardon, Burgeß, O. S. Kough und Proskouriakoff), das Kalziumascorbinat (Ruskin) und das hexosephosphorsaure Kalzium erwähnen möchte. Funaoka, Seigo, Genpei Morita und Shinzaburo Fujita).

Vonkennel und Kimmig gelang nun die Herstellung einer anderen Kalziumverbindung, nämlich des Kalziumthiosulfates; die Schwierigkeit hatte hier darin bestanden, daß sich die einfache Darstellung aus Kalziumchlorid und Natriumthiosulfat nicht stabil hält in wässeriger Lösung — es tritt Zersetzung ein und es entsteht das unwirksame Kalziumsulfit und elementarer Schwefel. Durch besondere Maßnahmen ist es den Autoren gelungen, die wässerige Lösung des Kalziumthiosulfates von den Beimengungen, die seine katalytische Zersetzung verursachen, zu befreien.

Bei einer Vereinigung der beiden Komponenten, die „antiphlogistische" des Kalziums und die „entgiftende" des Thiosulfates konnte man sich nun durchaus eine günstige Wirkung versprechen; vor allem da ja, wie eingangs erwähnt z. B. bei Salvarsanintoxikationen beide Medikamente getrennt schon verordnet wurden. Auch bei der Bleivergiftung wurde ja nicht nur das schon erwähnte Thiosulfat mit Erfolg verwandt, sondern auch — nach

Kojransky, Massa, Schreckenmayr und Bauer — das Kalzium. Schmitt und Basse konnten in experimentellen Untersuchungen zeigen, daß Kalziuminjektionen zu vermehrter Bleiausscheidung führten, allerdings aber nachdem eine Mobilisation des Bleies in seinen Depots vorausgegangen war. Es muß hier jedoch erwähnt werden, daß andere Autoren (H. Taeger) vor einer allzu intensiven Kalziumtherapie bei der Bleivergiftung warnen, da die Mobilisierung der Bleidepots nicht schlagartig, sondern möglichst protrahiert erfolgen soll, da sonst neue Vergiftungserscheinungen auftreten können.

Aus den beiden im Kalziumthiosulfat enthaltenen Prinzipien, dem antiphlogistischen und dem entgiftenden, ergeben sich so eine große Menge von Indikationen und das Mittel hat in der Zwischenzeit sich auch schon seinen Platz in der Therapie erobert.

Um nun einen Einblick in den Wirkungsmechanismus dieser Substanz zu gewinnen, versuchten wir, die Konzentration dieses Stoffes im Blute nach intravenöser Injektion zu verfolgen.

Wir kontrollierten zu diesem Zwecke die Kalziumkonzentration im Serum nach intravenöser Injektion des Kalziumthiosulfates.

Die Höhe des normalen Blutkalkspiegels im Blute wurde anfänglich sehr unterschiedlich angegeben. Die ersten Angaben über Blutkalk finden sich bei Verdeil. Dieser Autor fand 10,8 bis 11,9 mg% Kalzium als normal, und war damit im Jahre 1849 den heute als richtig erkannten Werten schon sehr nahe gekommen. Bei Kalziumbestimmungen späterer Autoren ergaben sich dann teilweise dieselben Werte oder mindestens nicht sehr davon differierende, teilweise wesentlich niedrigere, so z. B. Etienne und Robert, nämlich 4,0—4,4 mg%. Mit einer sogenannten biologischen Methode fanden Whrigt und Knapp dagegen Werte zwischen 32 mg% und 35 mg%.

Heute wird man wohl keinem Widerspruch begegnen, wenn man die normale Konzentration des Kalziums im Serum zwischen 9,5 mg% und 11 mg% annimmt.

Kalziumbestimmung im Blutserum.

Die gebräuchlichsten Methoden zur Bestimmung des Kalziums sind:

1. nach Rona und Kleinmann,
2. nach Kramer und Tisdall.

ad 1. Die Methode nach Rona und Kleinmann beruht auf der Erzielung einer Trübung in einer neutralen Kalziumlösung

von bestimmtem Salzgehalt mittels eines Reagenzes, das durch die Lösung von Natrium sulforicinicum in Natronlauge bereitet wird. Die Lösung von $CaCl_2$ wird durch trockene Veraschung der auf Ca zu untersuchenden Substanz und Lösen der Asche mit einer bestimmten Menge Salzsäure hergestellt. Als Vergleich dient eine Kalziumstandartlösung. Der Vergleich der Trübung erfolgt im Nephelometer. Die Trübungen verhalten sich genau proportional dem Gehalt an Kalzium. Die Trübungsmessung gibt direkt den Kalziumgehalt der zu untersuchenden Lösung in Prozenten an. Die Methode gestattet bei Anwendung der Mikroform eine noch genaue Bestimmung bei Benutzung von 0,02 ccm Blut.

ad 2. Bestimmung des Kalziums nach Kramer und Tisdall.

Prinzip: Das Kalzium wird im Serum direkt als Oxalat niedergeschlagen und das Oxalat mit Kaliumpermanganat titriert.

Lösungen:

1. 0,01 n-Natriumoxalatlösung,
2. 4% Ammoniumoxalatlösung,
3. gesättigte und filtrierte Natriumazetatlösung.
4. 2% Amoniakflüssigkeit,
5. ca n-Schwefelsäure,
6. 0,01 n- $KMnO_4$.

Ausführung:

Man überführt in ein graduiertes Zentrifugenglas aus Jenaer Glas von 15 ccm Inhalt (das vorher mit Bichromatschwefelsäure sorgfältig gereinigt ist und das bei der 0,1 ccm Marke einen Außendurchmesser von 6 bis 7 mm hat)

2 ccm Serum,
2 ccm aqua dest.,
1 cmm 4% Ammoniumoxalatlösung, und
2 ccm einer gesättigten Natriumazetatlösung.

Man vermischt gründlich und läßt 30 Minuten oder länger stehen, mischt den Inhalt noch einmal (man hält den oberen Teil des Zentrifugalglases und stößt mit dem Finger am unteren Rande an) und zentrifugiert in einer schnellaufenden Zentrifuge (zirka 1500 Umdrehungen in der Minute), und zwar 15 Minuten lang. Man gießt die überstehende Flüssigkeit vorsichtig ab, und entfernt den Rest, indem man das umgedrehte Zentrifugenglas auf eine Schicht Filtrierpapier aufsetzt. Man trocknet dann das offene Ende des Glases mit einem weichen Tuche. Nun rührt man den Niederschlag mit einem feinen Glasstab auf und wäscht die Wände des Zentri-

fugenglases mit verdünntem Ammoniak in einem feinen Strahl aus einer Waschflasche. Die Suspension zentrifugiert man und entfernt die überstehende Flüssigkeit wie oben beschrieben.

Man wiederholt das Waschen mit Ammoniak noch ein- bis zweimal. Nach Entfernung der Waschflüssigkeit fügt man 2 ccm einer annähernd normalen Schwefelsäure (28 ccm der konzentrierten Säure auf 1 Liter Wasser) zu. Man läßt diese Menge am besten direkt aus der Pipette auf den Niederschlag fließen, dadurch werden angeklebte Teile losgelöst und die Auflösung wird erleichtert. Man setzt das Reagenzglas 1 Minute in siedendes Wasser und titriert aus einer in 0,02 ccm geteilten Mikrobürette mit 0,01 n-Kaliumpermanganat. (Die 0,01 n-Kaliumpermanganatlösung wird aus einer 0,1 n-Lösung hergestellt und muß vor jeder Benützung gegen eine 0,01 n-Natriumoxalatlösung, die mehrere Monate haltbar ist, eingestellt werden. Diese 0,01 n-Natriumoxalatlösung muß deshalb so genau wie nur möglich sein.) Die bei der Titration auftretende rosa Färbung muß mindestens eine Minute bestehen bleiben. Wenn nötig, ermärmt man während der Titration das Reagenzglas, indem man es in ein Wasserbad von 70 bis 75 Grad Celsius stellt.

Berechnung: 1 ccm 0,01 n-Kaliumpermanganatlösung ist 0,2 mg Ca äquivalent. Die Kalziummenge in Milligramm für 100 ccm Serum beträgt also

$$\frac{100 \cdot 0{,}2 \cdot x}{2}$$

wobei x die verbrauchten 0,01 ccm Permanganatlösung bedeuten. (Von den verbrauchten Kubikzentimeter Permanganatlösung ist diejenige Anzahl Kubikzentimeter abzuziehen, die nötig wäre, um in 2 ccm der Schwefelsäure dieselbe Farbintensität zu erzeugen.)

Obwohl die erstere Methode den unzweifelhaften Vorteil besitzt, daß bei derselben mit wesentlich geringeren Blutmengen gearbeitet werden kann, entschlossen wir uns doch, mit der Methode von Kramer und Tisdall zu arbeiten.

Für eine Doppelbestimmung — und wir haben immer mit Doppelbestimmungen gearbeitet — benötigt man bei dieser Methode 4 ccm Serum, d. h. also ungefähr ein Reagenzglas Blut.

Zur achtmaligen Entnahme dieser Menge Blut — nüchtern, nach 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 Minuten — gingen wir folgendermaßen vor:

Mehrmalige Entnahme einer größeren Blutmenge aus der Armvene.

1. Entnahme des Nüchternblutes und Injektion der Kalziumthiosulfatlösung durch dieselbe Nadel.

2. Nach 5 Minuten Punktion einer Vene des anderen Armes mit einer Ainitnadel von genügend großem Durchmesser. Nach Entnahme der benötigten Blutmenge (jeweils ein Reagenzglas) wurde die in der Vene liegende Nadel mit einem genau passenden Mandrin verschlossen, der vorher in Natriumcitricumlösung gelegen hatte. Dabei ist darauf zu achten, daß der Mandrin auch wirklich genau vorne schließt, da sich sonst unweigerlich verstopfende Thromben bilden. Nach weiteren 5 Minuten wurde der Mandrin wieder entfernt und in sterile Natriumcitricumlösung gelegt. Sobald genügend Blut entnommen war, wurde der Mandrin wieder eingeführt. Auf diese Art und Weise gelang es uns auch über die lange Zeit von zwei Stunden hinweg, ohne Schwierigkeiten und vor allem ohne jedesmalige neue Venenpunktion Blut zu gewinnen. Wenn einmal nach Entfernung des Mandrins kein Blut aus der Nadel abfloß, so genügte ein nochmaliges Eintauchen des Mandrins in die Natriumcitricumlösung, nochmaliges Einführen in die Hohlnadel, um nach neuerlicher Entfernung des Mandrins den Blutstrom sicher in Gang zu bringen.

Besonderen Wert legten wir auch auf eine gute Stauung, die wir deshalb immer mit dem Blutdruckmeßapparat vornahmen.

Um jede Beeinflussung der Ergebnisse durch Haften des Kalziumthiosulfates in der Nadel oder der Vene zu vermeiden, wurde prinzipiell an einem Arm injiziert und am anderen dann das Blut abgenommen. Auf diese Weise hofften wir alle Zufälligkeiten ausgeschlossen zu haben.

Ergebnis.

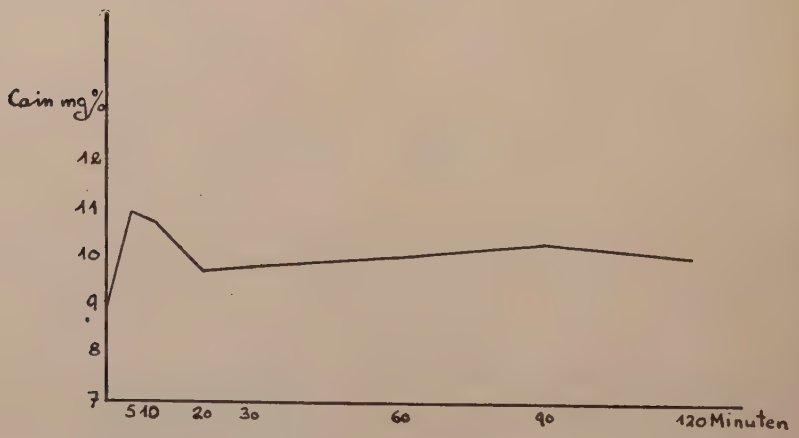
Von anderer Seite wurde schon verschiedentlich der Blutkalkspiegel nach Belastung verfolgt. Ich möchte nur erwähnen Heubner und Rona, die bei Katzen nach Zufuhr hoher Dosen eine deutliche Erhöhung des Kalkspiegels fanden; bei diesen Versuchen war nach 2 Stunden der Anfangswert wieder erreicht.

Billigheimer beobachtete bei seinen Versuchen beim Menschen ebenfalls nach einer anfänglichen Steigerung die Wiedererreichung des Ursprungswertes nach 2 Stunden. In den Versuchen der Autoren Manta und Dinculescu klang die nach intravenöser Zufuhr entstandene Hypercalcämie nach 6 Stunden wieder ab. Lassner beobachtete ebenfalls ein rasches Abklingen der durch die intravenöse Injektion gesetzten Erhöhung der Blutkalkwerte. Die Untersuchungen Archis ergaben erst einen gewissen Anstieg, daraufhin Abfall zur Form und nach 24 h eine geringe Erniedrigung des Blutkalkspiegels. Petrella stellte einen raschen, hohen Anstieg mit schnellem Abfall innerhalb zweier Stunden fest. Auch Dirr kam zu keinen wesentlich anderen Ergebnissen, er fand ein Ansteigen des Kalziumgehaltes des Serums bis etwa 2,5 mg%.

Es war daher zu erwarten, daß auch unsere Untersuchungen ein ähnliches Ergebnis zeitigen würden, eine Annahme, die sich auch als richtig erwies.

Die nach der Injektion des Kalziumthiosulfates erhaltenen Kurven waren bei allen zwölf Versuchspersonen grundsätzlich dieselben. Vier typische mögen folgen:

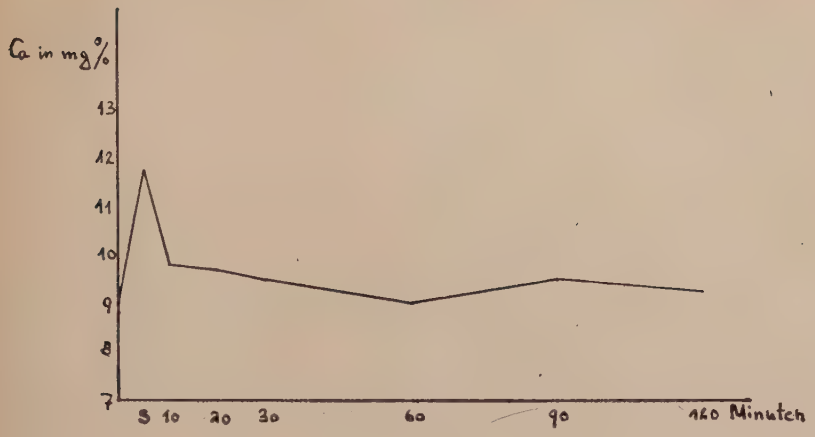
Abbildung 1



Kurve 1. 7. XII. 36. Pat. Schm.

5 ccm 5 proz. Calciumthiosulfat = 65 mg% Calcium.

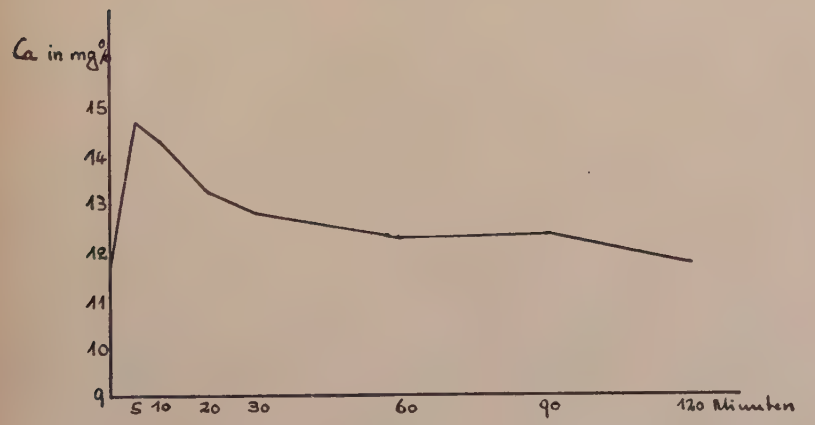
Abbildung 2



Kurve 2. Pat. Br. 14. I. 37.

10 ccm 5 proz. Calciumthiosulfat = 130 mg % Calcium.

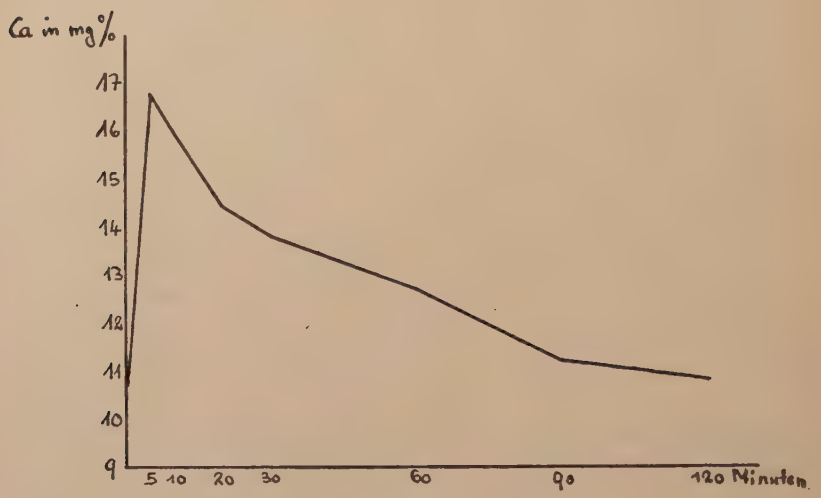
Abbildung 3



Kurve 3. Pat. Du. 27. I. 37.

20 ccm 5 proz. Calciumthiosulfat = 260 mg % Calcium.

Abbildung 4



Kurve 4. Eat. Wa. 17. II. 37.
20 ccm 10proz. Calciumhiosulfat = 520 mg% Calcium.

Dabei zeigt Abbildung 1 den Verlauf der Höhe des Blutkalkspiegels nach Injektion von 5 ccm 5prozentiger Kalziumthiosulfatlösung,

Abbildung 2 nach 10 ccm 5prozentiger Lösung,
Abbildung 3 nach 20 ccm 5prozentiger Lösung,
Abbildung 4 nach 20 ccm 10prozentiger Lösung.

Es zeigte sich demnach, daß nach einem kurzen, steilen Anstieg auch schon nach kurzer Zeit ein Abfall zu nahezu normalen Werten erfolgte, nach 2 Stunden war die Norm regelmäßig wieder erreicht.

Zusammenfassung.

Der Blutkalkspiegel wurde nach i. V.-Injektion von Kalziumthiosulfat beobachtet. Dabei wurde gefunden, daß auf einen kurzen, steilen Anstieg ein etwas langsamerer Abfall folgt; nach 2 Stunden war in der Regel der Ursprungswert wieder erreicht.

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit möchte ich Herrn Professor Vonkennel danken.

Literatur

Archi, Antonio: Riv. Clin. Med. **36**, 452 (1935).

Billigheimer: Klin. Wschr. 1922, I, Nr. 6.

Bride, Mc. und Dennie: Journal of Amer. Med. Ass. 1924, Bd. 85.

Chiari und Januschke: Arch. f. exp. Path. **65**, (1911).

Deussing: Dtsch. Med. Wschr. 1925, S. 1824.

Dietel: Dtsch. Med. Wschr., 1925, Nr. 43, S. 1778.

Dirr, K.: Münchn. Med. Wschr. 1934, II, 1694.

Fuhs und Dahlmann: Münchn. Med. Wschr. 1925, Nr. 43.

Funaoko, Seigo, Genpei, Morita und Shinzabro Fujika: Acta Scholae med. Kioto **12**, 265, L 929.

Gordon, Burgess, O. S. Kough und A. Proskoùiaroff: J. Labor and clin. Med. **18**, 507 (1933).

Hamburger: Biochem. Zeitschrift 1922, I, Nr. 10.

Heubner und Rona: Biochem. Zeitschrift 1919, Bd. 93.

Hoffmann, E.: Dermat. Zeitschrift 1923, Bd. 39.

Hoffmann und Schreus: Münchn. Med. Wschr. 1923, Nr. 50.

Jansen: Arch. f. klin. Med. 125, 1918.

Joung und Taylor: J. Pharm. and exp. Ther. 1931, Bd. 42.

Kallós, Paul und Liselotte Kallós-Deffner: Acta med. scand. **96**, 519 (1938).

Kerl, W.: im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten 1928, Berlin, Springer.

Kojransky: B. B. Zbl. Gewerbehygiene N. F. **10**, 37 (1933).

Kristjansen: Ref. im Zbl. Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. 23, 1927.

Lachlan: Indian Med. Gez. **68** (1933).

Lassner, A.: Z. exp. Med. **100**, 350 (1937).

Manta, I. und Tr. Dinculescu: Cluj. med. **18**, 358 (1937).

Massa M.: Giorn. Clin. Med. **14**, 1721 (1933).

Marphes und Myers: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25** (1928).

Müller und Delbanco, Zbl. Hautkrankh. **20**, 398.

Petrella, Angelo: Rass. Ter. e Pat. clin. **5**, 763 (1933).

Ravaut: Presse medicale, 1920.

Rose: Virchows Archiv 1966, Bd. 35.

Sabbatni: vgl. Linguerri, Arch. interant. Pharmakodynamie, 46 1933.

Salomon, Dtsch. Med. Wschr. 1923, Nr. 28, S. 923.

Sachs: Wien. Dermat. Ges. 23. 3. 1922.

Schnabl: Zbl. inn. Med. 55 (1934).
Schmitt, Frieda und Basse, Walter: Naunyn-Schmiedebergs Archiv 184, 541 (1937).
Schück, F.: Med. Welt, 1930, Nr. 33.
Taeger, H.: Klin. Wschr. 1937, II, 1613.
Ullmann: Dermatol. Wschr., Bd. 82, S. 11, 1926.
Vonkennel und Kimmig: Med. Klinik, 1938.
Wallbach, G.: Rev. Méd. 55, 374 (1938).
Werner, A.: Klin. Wschr. 1934, I, Nr. 10.
Wright und Knapp: Lancet 1902, 6. Dezember.

Lebenslauf

Am 17. November 1914 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. med. dent. Hermann Brügel und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Bürkle, in Stuttgart-Feuerbach geboren.

Nach drei Jahren Elementarschule trat ich in das Reformrealgymnasium in Stuttgart-Feuerbach ein, an welchem ich am 7. Mai 1933 die Reifeprüfung ablegte.

Die vorklinischen Semester studierte ich in Tübingen, die klinischen in München. Am 17. Dezember 1938 bestand ich in München das medzinische Staatsexamen. Mein Medizinalpraktikantenjahr absolvierte ich an der II. Medizinischen Universitäts-Klinik in München, wo ich noch heute als Volontärassistent tätig bin.